Münster.1933.№ // Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluss von Adrenalin und Gynergen auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von
Kurt aus dem Bruch
Zahnarzt
aus Rheinhausen (Niederrhein)

1933

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Prof. Dr. von Szily.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber den Einfluß von Adrenalin und Cynergen auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Die Beeinflussung des Gewebstoffwechsels durch das sympathische Nervensystem ist namentlich bei der Erörterung des Tonus der quergestreiften Muskulatur mehrfach Gegenstand von Untersuchungen gewesen. Ohne im Einzelnen auf die Literatur einzugehen, genügt der Hinweis, daß sympathische Einflüsse offenbar den Kreatinstoffwechsel des Muskels bestimmen (Pekelharing und van Hoogenhuyze und Riesser[1]). Sichergestellt ist der Einfluß von Nerven, die wohl den sympathischen zuzurechnen sind auf den ruhenden Säugetiermuskel bei der Wärmeregulation und im Fieber (Literatur Freund und Janssen[2]) und neuere Arbeiten aus dem Asher'schen Institut)[3]). Der Einfluß der sympathikuserregenden Gifte auf den Gesamtstoffwechsel und speziell auf den Kohlenhydratstoffwechsel ist bekannt, ohne daß regelmäßige Aenderungen festzustellen waren (Ahlgren[4]). Die Beeinflussung des Sauerstoffverbrauchs überlebender Zellen durch Adrenalin ist oft untersucht worden. Ebenso hat Ahlgren gezeigt, daß die Dehydrierungsvorgänge des Gewebes durch Adrenalin bereits in Verdünnungen von 10^{-15} deutlich beschleunigt werden. Ahlgren hat bei seinen Untersuchungen immer nur die Beeinflussung der Summe der im Gewebe wirksamen Dehydrierungsvorgänge und des Glukoseabbaus im Skelettmuskelgewebe behandelt. Das Optimum der Förderungswirkung liegt bei ihm gewöhnlich bei 10^{-11} bis 10^{-12}. Die Arbeiten des hiesigen Instituts

---

[1]) Pekelharing, van Hoogenhuyze u. Riesser: in Embden-Bethes Handbuch d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. VIII, 1, S. 215.
[2]) Freund u. Janssen: Pflügers Arch. 200, 96, 1923.
[3]) Hermann Wenger: Zeitschr. f. Biologie, Bd. 93, S. 307, 1933.
[4]) Ahlgren: Skand. Arch. f. physiol. Chem. 47, 205, 1925 Suppl.

haben aber gezeigt, daß man keineswegs mit einer einheitlichen Beeinflussung der verschiedenen Systeme dehydrierender Fermente rechnen darf, sondern daß nach Möglichkeit die einzelnen Fermentsysteme getrennt der Untersuchung zugänglich gemacht werden müssen. Unter der Leitung von H a a r m a n n sind Methoden ausgearbeitet worden, welche einige der wichtigsten Abbauvorgänge durch Arzneimittel und Gifte der Untersuchung zugänglich machen. Es war die Aufgabe der vorliegenden Untersuchungen, mit dieser neuen Versuchsanordnung die Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge durch Sympathikusgifte zu untersuchen. Zur Untersuchung kamen die Wirkungen von Adrenalin und Gynergen.

Versuchsserie I.

In Versuchsserie I wurde zunächst die Beeinflussung der Dehydrierung aller im Gewebe präformierten Brennstoffe untersucht, die den Stoffwechsel im Gewebe aufrechterhalten. Die Versuchsergebnisse sind aus der Tabelle I zu ersehen. Die Versuche zeigen, daß Gynergen ohne jeden Einfluß ist, sein Antagonist das Adrenalin dagegen setzt bereits in starken Verdünnungen das Dehydrierungsvermögen des Gewebes beträchtlich herab. Mit ansteigenden Konzentrationen wird die Hemmung der Methylenblauentfärbung immer größer. Ein Förderungseffekt läßt sich bei den von uns verwendeten Konzentrationen nicht nachweisen. Die Versuchsergebnisse stehen in keinem Widerspruch zu den Ahlgren'schen Versuchen, indem auch er bei den höheren Konzentrationen in der Regel bei 10^{-6}, selten schon bei 10^{-7} bis 10^{-8} eine Hemmung der Methylenblauentfärbung feststellen konnte. Im Gegensatz zu den Ahlgren'schen Versuchen ließ sich dagegen in unseren Versuchen keine Steigerung des Dehydrierungsvermögen durch niedere Adrenalinkonzentrationen nachweisen. Vielleicht hängt das damit zusammen, daß Ahlgren an Froschmuskulatur gearbeitet hat, während die eigenen Versuche an Hundemuskulatur ausgeführt wurden.

Tabelle I (ohne Zusatz)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Gynergen		Adrenalin			
Kontrollversuch	22	15	32	17	23	17
$0{,}25.10^{-12}$	—	—	40	18	23	18
$0{,}25.10^{-11}$	22	15	—	20	—	18
$0{,}25.10^{-10}$	22	15	38	20	26	19
$0{,}25.10^{-9}$	22	15	40	21	26	19
$0{,}25.10^{-8}$	20	15	52	21	26	21
$0{,}25.10^{-7}$	20	15	52	26	27	22
$0{,}25.10^{-6}$	22	16	50	25	29	21
$0{,}25.10^{-5}$	22	16	50	28	32	23
Organ: Muskel						
Versuchstier:	Meerschweinchen		Meerschweinchen		Frosch	

Versuchsserie II.

In Versuchsserie II wurde die Dehydrierung der Milchsäure durch Zusatz von Natriumlaktat untersucht. Aus den Versuchsergebnissen (Tabelle II) geht hervor, daß Gynergen auf die Milchsäuredehydrierung ohne Einfluß ist. Beim Adrenalin tritt bei bestimmten Konzentrationen eine Beschleunigung des Milchsäureabbaues ein. Das Optimum der Wirkung ist von Fall zu Fall verschieden. Es liegt im 1. Versuch bei 10^{-10} und 10^{-9} beim 2. Versuch bei 10^{-6}, während im 3. Versuch das Adrenalin ohne Einfluß ist.

Versuchsserie III.

Von besonderer Wichtigkeit ist die Untersuchung über die Beeinflussung des Glykogenabbaues durch die beiden Sympathikusmittel. Bekanntlich bewirkt Adrenalininjek-

tion beim lebenden Tier eine Steigerung der Glykogenspaltung. Es kommt zu einer Hyperglykämie. Das Gynergen als Antagonist setzt die Hyperglykämie herab. Es ist von Bedeutung, ob Adrenalin den Abbau nur durch Dehydrierung beschleunigt. Die Dehydrierung setzt nicht am Glykogenmolekül selbst oder an der aus ihm entstandenen Hexose ein, sondern erst nach Spaltung des Hexosemoleküls zu Verbindungen mit drei Kohlenstoffatomen, von denen als Spaltprodukt des Glykogens bekanntlich das Methylglyoxal nachgewiesen wurde. Eine Steigerung der Methylenblauentfärbung in Gegenwart von Glykogen wäre somit der Ausdruck für einen Abbau des Glykogens über das Hexosemolekül hinaus. Wie die Versuche zeigen, ist der Einfluß des Adrenalins überraschender Weise sehr gering, nur in einem von 5 Versuchen tritt die Beschleunigung deutlich ein. Das gilt für die stärkeren Verdünnungsgrade. In höheren Konzentrationen tritt eine Umkehr im Wirkungsbild auf: der Glykogenabbau wird gehemmt. Das Gynergen hingegen ist auf den Glykogenabbau ohne Einfluß.

Tabelle II (Laktat)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Gynergen		Adrenalin		
Kontrollversuch	28	18	19	18	18
$0{,}25.10^{-12}$	—	—	19	18	18
$0{,}25.10^{-11}$	28	18	19	18	18
$0{,}25.10^{-10}$	29	18	15	18	18
$0{,}25.10^{-9}$	29	18	15	18	18
$0{,}25.10^{-8}$	29	18	19	18	19
$0{,}25.10^{-7}$	29	19	—	18	19
$0{,}25.10^{-6}$	29	19	19	18	15
$0{,}25.10^{-5}$	29	19	19	18	19
Organ: Muskel					
Versuchstier:	Meerschweinchen		Kaninchen		

Tabelle III (Glykogen) Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Gynergen		Adrenalin				
Kontrollversuch	38	36	24	53	16	23	16
$0{,}25.10^{-12}$	—	—	24	53	15	23	16
$0{,}25.10^{-11}$	38	36	24	45	17	20	14
$0{,}25.10^{-10}$	38	36	25	40	18	21	16
$0{,}25.10^{-9}$	38	37	24	50	18	—	17
$0{,}25.10^{-8}$	38	36	28	52	18	25	18
$0{,}25.10^{-7}$	38	36	28	55	18	25	18
$0{,}25.10^{-6}$	38	36	27	55	18	26	19
$0{,}25.10^{-5}$	39	37	28	55	20	27	—

Organ: Muskel

Versuchstier:	Meerschweinchen	Meerschweinchen	Frosch

Versuchsserie IV und V.

In den nächsten Versuchsserien IV und V wurde die Beeinflussung des Glukoseabbaues geprüft. Die Versuchsergebnisse (Tabelle IV und V) zeigen, daß die beiden Sympathikusgifte den Abbau der Glukose unbeeinflußt lassen. Es ist dabei gleichgültig, ob bei dem Abbau der Glukose intermediär Phosphorsäureester gebildet werden wie beim Herzmuskel oder nicht wie bei der Hirnglykolyse.

Tabelle IV (Glukose und Herz)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Gynergen			Adrenalin		
Kontrollversuch	18	15	17	21	16	21
$0{,}25.10^{-12}$	—	—	—	20	18	21
$0{,}25.10^{-11}$	18	16	17	21	18	21
$0{,}25.10^{-10}$	18	15	17	21	18	21
$0{,}25.10^{-9}$	18	15	17	20	18	21
$0{,}25.10^{-8}$	18	15	17	18	18	21
$0{,}25.10^{-7}$	18	16	18	18	18	21
$0{,}25.10^{-6}$	18	15	17	19	18	21
$0{,}25.10^{-5}$	18	15	17	—	18	21

Organ: Herz Versuchstier: Kaninchen

Tabelle V (Glukose und Hirn)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Gynergen		Adrenalin			
Kontrollversuch	25	28	15	30	25	46
$0{,}25.10^{-12}$	—	—	15	30	25	46
$0{,}25.10^{-11}$	25	28	15	30	25	46
$0{,}25.10^{-10}$	25	28	—	29	25	46
$0{,}25.10^{-9}$	25	28	15	—	25	47
$0{,}25.10^{-8}$	24	29	15	—	24	46
$0{,}25.10^{-7}$	25	28	15	30	25	46
$0{,}25.10^{-6}$	25	28	15	30	25	46
$0{,}25.10^{-5}$	25	28	15	30	25	46

Organ: Hirn

Versuchstier: Rind

.....

Versuchsserie VI — VIII.

In den letzten Versuchsserien wurde der Abbau der Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure verfolgt von Verbindungen, deren Abbau auch in stark wasserextrahiertem Gewebe sich vollzieht. Aus den Versuchen (Tabelle VI—VIII) geht hervor, daß die Dehydrierung der Bernsteinsäure und Glyzerinphosphorsäure in Gegenwart der beiden Sympathikusgifte bei den von uns verwandten Konzentrationen bis zu 10^{-12} ungestört verläuft. Der Abbau von Hexosediphosphat dagegen wird durch die beiden Stoffe stark beeinflußt. Für das Gynergen ist besonders charakteristisch, daß es die Verwertung von Hexosediphosphat nur in einer ganz bestimmten Konzentration, die für gewöhnlich bei 10^{-10} und 10^{-9}

liegt, ganz erheblich beschleunigt. Alle übrigen Konzentrationen, höher oder tiefere, sind ohne jeden Einfluß. Das Adrenalin wiederum zeigt einen ganz anderen Wirkungstypus. Förderungswirkungen sind in den von uns verwendeten Konzentrationsbereichen nicht nachweisbar, sondern lediglich Hemmungswirkung. Die Verzögerung der Methylenblauentfärbung zeigt sich bereits bei einer Konzentration von 10^{-11}, nimmt dann bei ansteigender Konzentration zunehmend zu bis zu einem Maximum von 10^{-7}. Von 10^{-6} an wird dann die verzögernde Wirkung des Adrenalins geringer und ist bei der höchsten von uns verwendeten Konzentration von 10^{-5} gerade noch nachweisbar.

Tabelle VI (Bernsteinsäure)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Gynergen		Adrenalin	
Kontrollversuch	17	17	47	39
$0{,}25.10^{-12}$	—	—	47	39
$0{,}25.10^{-11}$	17	17	47	39
$0{,}25.10^{-10}$	17	17	47	38
$0{,}25.10^{-9}$	17	17	46	39
$0{,}25.10^{-8}$	17	17	47	39
$0{,}25.10^{-7}$	17	17	47	39
$0{,}25.10^{-6}$	17	17	—	39
$0{,}25.10^{-5}$	17	17	46	39

Organ: Muskel

Versuchstier: Hund

Tabelle VII (Hexosediphosphorsäure)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Gynergen	Adrenalin
Kontrollversuch	87 88 79 65	20 22
$0{,}25.10^{-12}$	— — — —	20 22
$0{,}25.10^{-11}$	87 88 79 35	25 24
$0{,}25.10^{-10}$	57 88 38 65	25 29
$0{,}25.10^{-9}$	57 54 79 65	25 32
$0{,}25.10^{-8}$	87 88 79 65	27 32
$0{,}25.10^{-7}$	87 88 79 65	28 32
$0{,}25.10^{-6}$	87 88 79 65	23 29
$0{,}25.10^{-5}$	87 88 79 65	20 25

Organ: Muskel

Versuchstier: Hund

Tabelle VIII (Glyzerinphosphorsäure)

Entfärbungszeit in Minuten

Konzentration	Gynergen	Adrenalin
Kontrollversuch	60 58	41 49 54
$0{,}25.10^{-12}$	— —	42 49 53
$0{,}25.10^{-11}$	60 58	40 50 53
$0{,}25.10^{-10}$	60 58	40 49 54
$0{,}25.10^{-9}$	60 58	40 49 53
$0{,}25.10^{-8}$	60 58	40 49 53
$0{,}25.10^{-7}$	60 —	42 49 53
$0{,}25.10^{-6}$	60 58	40 49 54
$0{,}25.10^{-5}$	60 58	40 50 53

Organ: Muskel

Versuchstier: Hund

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß von zwei Sympathikusgiften auf die Dehydrierungsvorgänge im überlebenden Gewebe untersucht, und zwar des sympathikuserregenden Adrenalins und des sympathikuslähmenden Gynergens. Ein Stoffwechselantagonismus der beiden Gifte ließ sich nicht nachweisen. Am ehesten zeigt sich ein Antagonismus in der Stoffwechselwirkung beim Abbau von Hexosediphosphat. Auf alle übrigen untersuchten Fermentsysteme sind das Gynergen und das Adrenalin ohne Einwirkung. Nur beim Glykogenabbau zeigt sich der Adrenalineffekt in einer Steigerung bei schwachen und in einer Hemmung bei hohen Konzentrationen. Im Großen und Ganzen werden die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe durch hohe Adrenalinkonzentrationen, wie sie im lebenden Organismus nicht vorkommen, gehemmt. Die Versuchsergebnisse sind in der Uebersichtstabelle 9 zusammengefaßt.

Tabelle IX

Uebersichtstabelle

Fermentsysteme	Gynergen			Adrenalin		
	Konzentration			Konzentration		
	schwach	mittel	stark	schwach	mittel	stark
1. Gewebsdonatoren	./·	./·	./·	./·	—	— —
2. Milchsäure	./·	./·	./·	./·	./·	./·
3. Glykogen	./·	./·	./·	✣	./·	—
4. Glukose: Herz	./·	./·	./·	./·	./·	./·
5. Glukose: Hirn	./·	./·	./·	./·	./·	./·
6. Bernsteinsäure	./·	./·	./·	./·	./·	./·
7. Hexosediphosphorsäure	./·	✣	✣ ./·	—	— —	./·
8. Glyzerinphosphorsäure	./·	./·	./·	./·	./·	./·

./· = ohne Einwirkung
— = leichte Hemmung
— — = starke Hemmung
✣ = leichte Förderung
✣ ✣ = starke Förderung

Lebenslauf.

Am 10. Juli 1909 wurde ich, Kurt aus dem Bruch, in Fangtse (China) geboren. Zu Beginn des Weltkrieges kam ich nach Deutschland und besuchte drei Jahre die Volksschule in Leer-Ostfriesland. Nach einjährigem Unterricht am dortigen Realgymnasium besuchte ich bis Obersekunda das Realgymnasium zu Duisburg und die letzten drei Jahre die Oberrealschule zu Rheinhausen-Ndrh., woselbst ich Ostern 1929 das Reifezeugnis erhielt. Im Frühjahr des gleichen Jahres begann ich mein zahnmedizinisches Studium in Bonn, wo ich im Frühjahr 1931 meine zahnärztliche Vorprüfung bestand. Nach einem Sommersemester in München besuchte ich ab Herbst die Universität zu Münster und bestand daselbst das zahnärztliche Staatsexamen im Dezember 1932.